Lane Medical Library

Aus dem pathologischen Institut zu Bonn.

Ueber die histologischen Vorgänge bei Resorption von Fremdkörpern aus dem Unterhautzellgewebe.

Ueber die Resorption von Blutextravasaten.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei der

medizinischen Facultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

eingereicht und mit den beigefügten Thesen vertheidigt

am 7. März 1890

von

Max Bleibtreu

aus Bonn.

Bonn,

Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi,

1890.

Im pathologischen Institut zu Bonn wurden im Laufe des Wintersemesters 1889/90 auf Veranlassung und unter Leitung des Herrn Professor Ribbert Versuche über Resorption von Fremdkörpern aus dem Unterhautzellgewebe mit den verschiedensten resorbirbaren Substanzen angestellt; es wurden insbesondere mit körnigen Farbstofflösungen (Zinnober), Fett, Leim, Blut, Pilzmaterial etc. Resorptionsversuche an Kaninchen gemacht.

Mir wurde die Untersuchung der Resorption des Blutes aus subcutanen Blutergüssen übertragen.

Unter allen Fremdkörpern, deren Einheilung bezw. Resorption im Organismus in Frage kommt, nimmt das Blut eine besondere Stelle ein, einmal wegen des ungemein häufigen Vorkommens des Falles, dass der Organismus in die Lage versetzt wird, diese Art von Fremdkörper resorbiren zu müssen und der darauf beruhenden praktischen Bedeutung dieses Vorganges — es braucht ja nur an die subcutanen Blutungen bei Frakturen, Luxationen, Distorsionen oder auch nur an die „blauen Flecken“ erinnert zu werden, welche bei jeder subcutanen Gewebsquetschung in sonst normalem Gewebe entstehen —, dann aber ist der subcutane Bluterguss auch insofern von besonderer Bedeutung, als er nicht ein Fremdkörper im eigentlichen Sinne des Wortes, sondern nur fremd für das betreffende Gewebe ist, in welchem der Erguss entstand; aus diesem Grunde darf man wohl erwarten, dass das Verhalten der Gewebe und der Resorptionsmechanismus bei diesem Resorptionsmaterial am einfachsten sein wird.

Um möglichst einfache Versuchsverhältnisse zu erhalten, empfiehlt es sich daher auch, die Resorption des Blutes in der Weise zu studiren, dass man durch subcutane Anstechung eines kleinen Gefässes künstlich ein Extravasat entstehen lässt und dieses in seinem weiteren Verlaufe verfolgt.

Von andern Untersuchern ist auch in der Weise verfahren worden, dass dem Versuchstier das Blut eines anderen Tieres von derselben oder auch von einer anderen Species unter die Haut gebracht wurde, entweder durch subcutane Einspritzung flüssigen Blutes oder durch Einführung eines Klumpens geronnenen Blutes in eine durch Incision hervorgebrachte künstliche Tasche im subcutanen Gewebe, so dass hier also doch das Blut die Rolle eines Fremdkörpers im eigentlichen Sinne des Wortes spielte.

Da jedoch die Einführung fremden Blutes immerhin eine Complication des Resorptionsvorganges in sich schliessen könnte, so dürfte doch wohl die oben erwähnte Methode die zweckmässigste sein und wurde auch in der vorliegenden Arbeit nach derselben verfahren.

Die Frage nach dem Verhalten der Gewebe dem nicht circulirenden Blute gegenüber so wie nach dem Schicksal des von der Circulation ausgeschlossenen Blutes selbst, ist schon nach den verschiedensten Richtungen hin Gegenstand der Forschung gewesen. Besonders die Umwandlung des Blutfarbstoffs zu Pigment hat dabei, nachdem Virchow[1]) schon im Jahre 1847 in seiner bekannten Arbeit „Die pathologischen Pigmente“ diesen Gegenstand sehr eingehend behandelt hatte, im Vordergrund des Interesses gestanden. Nach Virchow haben besonders Langhans, Quincke, E. Neumann, Perls u. a. sich mit diesen Untersuchungen beschäftigt. Hatte bereits Virchow in der erwähnten Arbeit darauf hingewiesen, dass aus dem Blutfarbstoff zwei wesentlich verschiedene Pigmentkörper, die er als körniges

1) Virchow's Archiv I, 379. 1847.

und krystallinisches Pigment unterschied, abstammen, so wurde in der Folgezeit diese Beobachtung nicht bloss bestätigt, sondern auch ein wesentlicher Unterschied der beiden Pigmentkörper in ihrem chemischen Verhalten constatirt; Perls[1]) und Quincke[2]) wiesen nämlich nach, dass das körnige Pigment stets deutliche mikrochemische Eisenreaktion (Blaufärbung durch Ferrocyankalium und Salzsäure, Schwarzfärbung durch Schwefelammonium) zeigt, während das krystallinische Pigment, für welches Virchow den Namen Haemasoidin eingeführt hatte, eine Eisenreaktion nicht gibt; E. Neumann[3]), der sich in neuerer Zeit sehr eingehend mit der Untersuchung der hämatogenen Pigmente beschäftigt hat, hat daher für das körnige Pigment den Namen Haemosiderin in Vorschlag gebracht. Neuere Untersuchungen von Quincke[4]), E. Neumann[3]), Cohnheim[5]) O. Skrzeczka[6]) haben weiter ergeben, dass auch in Bezug auf die Entstehung der beiden Pigmente ein charakteristischer Unterschied besteht. Denn wenn auch die Ansicht, zu der Quincke zuerst gelangt war, dass das körnige eisenhaltige Pigment nur da gebildet werde, wo die roten Blutkörperchen in andere Zellen aufgenommen werden, nach der neuen Untersuchung von E. Neumann sich nicht zu bestätigen scheint, so stimmen doch alle Beobachter darin überein, dass das eisenhaltige Pigment nur im Bereich des lebendigen Gewebes gebildet wird, während die Bildung des Haematoidins eine einfache chemische Umsetzung ist, die auch ohne die Mitwirkung lebender Zellen und ausserhalb des Organismus erfolgen kann.

So fand z. B. Skrzeczka[6]), dass „bei verhältnis-

1) Perls, Journal f. prakt. Chemie, Bd. 21, Virch. Arch., Bd. 39.

2) Quincke, Deutsch. Arch. f. klin. Medicin Bd. 25.

3) E. Neumann, Beitr. z. Kenntn. d. pathol. Pigm., Virch. Archiv Bd. 111, 1888.

4) Quincke, a. a. O. u. Virch. Arch. Bd. 95.

5) Cohnheim, Allg. Pathol. I, 391.

6) O. Skrzeczka, Ziegler's Beitr. II, 2, 1887.

mässig grossen Extravasaten Haematoidin im Innern derselben auftrat, während das eisenhaltige Pigment hauptsächlich an der Peripherie des Coagulums angehäuft lag"; es verhält sich also das Centrum des Coagulums wie ein toter Körper und lässt daher auch nur die Art von Pigment entstehen, welche auch ausserhalb des Organismus aus dem Blutfarbstoff sich bilden kann.

Ich habe in der vorliegenden Arbeit die Pigmentbildung weniger berücksichtigt und verweise in dieser Beziehung auf die vorstehend zum Theil angeführte sehr reichhaltige Literatur. Erwähnen muss ich noch eine diesen Gegenstand betreffende Abhandlung von M. B. Schmidt: „Über die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zum sogenannten Haemosiderin" (Virch. Arch., 1889).

Während ich also dem Schicksal des Blutes und seiner Umwandlung zu Pigment weniger Aufmerksamkeit widmete, machte ich es mir bei meiner Arbeit hauptsächlich zur Aufgabe, die andere Seite der Frage zu untersuchen, wie nämlich die Gewebe sich dem Bluterguss gegenüber verhalten und durch welche Thätigkeit sie die Resorption desselben bewerkstelligen. Auch diese Frage ist, wenn auch weniger eingehend wie die der Pigmentbildung, von verschiedenen Seiten behandelt worden.

Der erste, welcher experimentell nach dieser Richtung hin die Resorption von Blutextravasaten untersuchte, war Langhans (Virch. Arch. Bd. 49, 1870); derselbe experimentirte an Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben und constatirte bei den ersteren das Auftreten contraktiler Zellen, welche die roten Blutkörperchen unter Bildung von Pigment zerstören; bei den Tauben fand er dagegen, dass ausser den contraktilen Zellen, die auch hier beobachtet wurden, um das Extravasat herum eine Schicht von Riesenzellen auftrat, denen er eine besondere Funktion bei der Resorption des Blutes zuschrieb. Diese Versuche hatte Langhans in

der voraseptischen Zeit angestellt, und als sich durch die Entwickelung der Bakteriologie im folgenden Jahrzehnt herausstellte, dass Riesenzellenbildung in einem gewissen Zusammenhang mit dem Auftreten von Mikroorganismen steht, liess Langhans im Jahre 1884 durch L. A. Naegeli seine früheren Versuche an Tauben in der Weise wiederholen, dass er eine grössere Reihe von Versuchen absichtlich septisch, die andern mit allen aseptischen Vorsichtsmassregeln ausführen liess, um dadurch zu entscheiden, ob die von ihm früher beobachtete Riesenzellenbildung nur durch die Anwesenheit von Mikroorganismen bedingt sei. Naegeli verfuhr bei seinen Experimenten genau in der Weise, wie früher Langhans verfahren hatte: es wurde „eine Taube getötet, das aufgefangene Blut in geronnenem Zustande anderen Tauben unter die Haut gebracht, nachdem in der Schenkelbeuge eine kleine Schnittwunde angebracht und von hier aus mit dem Stiele des Scalpells eine kleine Tasche durch Abheben der Cutis von den Muskeln gebildet worden war; die kleine Wunde wurde nach Einschieben des Gerinnsels durch eine Naht verschlossen". Als Resultat seiner 17 septisch und 21 aseptisch ausgeführten Versuche gibt Naegeli an, dass Riesenzellen nur in den ersteren gefunden wurden. Ausserdem erwähnt Naegeli, dass er Riesenzellen fast nur auf der äusseren Seite des Extravasats fand und dass er bei den septischen Versuchen in der umgebenden Schicht ausserdem Wanderzellen mit 1 bis 3 Kernen und epitheloide Zellen mit bläschenförmigen Kernen beobachtete. Auch er schreibt den Riesenzellen in den septischen Versuchen eine besondere Funktion der Resorption zu, was er hauptsächlich damit begründet, dass er die Riesenzellen angeblich ohne Zellgrenze in die homogen gewordene Extravasatmasse übergehen sah. Bei den aseptischen Experimenten dagegen findet Naegeli, dass, ebenso wie bei den septischen, zunächst Wanderzellen in grosser Menge auftreten, in die oberflächliche Schicht des Extravasates einwandern und rote Blutkörperchen oder Stücke

von solchen in sich aufnehmen. Dagegen gibt er ausdrücklich an, dass er Riesenzellen und epitheloide Zellen nicht gesehen habe, Kernteilungsbilder erwähnt er ebenfalls nicht. Ich schicke hier schon voraus, dass ich in diesen Punkten — bei ebenfalls streng aseptischem Verfahren — bei Versuchen an Kaninchen zu anderen Resultaten gekommen bin.

Über Blutergüsse in der Bauchhöhle veröffentlichte Cordua („Über den Resorptionsmechanismus von Blutergüssen") im Jahre 1877 eine Reihe von Versuchen an Hunden, denen er teils durch direkte Überführung aus der Carotis, teils nach vorgenommener Defibrinirung Blut in die Bauchhöhle einbrachte. Er fand dabei, dass bei der direkten Überführung des Blutes aus der Carotis der grösste Teil desselben bald gerinnt, ein kleiner Teil dagegen flüssig bleibt und resorbirt wird, indem seine roten Blutkörperchen zum grössten Teil unversehrt durch die Lymphbahnen in das Blut zurückkehren, während das geronnene Blut Veränderungen durchmacht, die mit dem Zerfall seiner Bestandteile endigen.

An dieser Stelle muss ich noch einiger Arbeiten Erwähnung thun, die, wenn sie auch nicht streng genommen denselben Gegenstand haben wie die in Rede stehenden Untersuchungen, doch Erscheinungen behandeln, welche der Resorption eines Blutergusses in die Gewebe in sehr vielen Beziehungen vollständig analog zu setzen sind: das ist das Verhalten des Blutes in einem durch doppelte Ligatur verschlossenen Gefässe; hier wie dort liegt eine Blutmasse, vom eigenen Körper stammend, aber von der Circulation ausgeschlossen, in einer geschlossenen Bindegewebsspalte des Körpers; denn man darf ja das Blutgefäss als eine transformirte Bindegewebsspalte auffassen; auch die Endothelzellen der Intima sind ja ihrem Wesen nach von fixen Bindegewebszellen nicht verschieden. Wir dürfen somit eine weitgehende Übereinstimmung in dem Verhalten der Gewebe bei diesen beiden Vorgängen erwarten. Und in der That habe ich gefunden, dass meine Beobachtungen bei der Re-

sorption des Blutergusses in sehr vielen Punkten mit den in der Literatur veröffentlichten Beobachtungen über das Entstehen der Ligaturnarbe übereinstimmen.

Das Schicksal des Blutes im unterbundenen Gefäss ist eine Frage, welche schon lange das Interesse der Chirurgen und Pathologen in Anspruch genommen hat, und in das auch die Einführung der aseptischen Methoden ein ganz neues Licht gebracht hat.

Man hatte in der voraseptischen Zeit stets beobachtet, dass im doppelt unterbundenen Gefäss das von der Circulation ausgeschlossene Blut gerinnt und den sog. Ligaturthrombus bildet, und dass nach Verlauf einiger Zeit in diesem Thrombus neues Bindegewebe auftritt und allmählich das Gefässlumen durch ein Narbengewebe verschliesst; man betrachtete allgemein die Gerinnung als das erste Stadium zur Bildung neuen Gewebes, indem man annahm, dass aus der nun festgewordenen Blutmasse neues Gewebe hervorgehe (die sog. „Organisation des Thrombus").

Nachdem aber Baumgarten („Über die sog. Organisation des Thrombus" Leipzig 1877) gezeigt hatte, dass bei aseptischer Ligatur eine Thrombosirung überhaupt gar nicht eintritt, das Blut vielmehr dauernd flüssig bleibt, und dass die Gerinnung des Blutes viel eher als Hindernis, denn als Beförderung des Vernarbungsprocesses anzusehen ist, war auch von vornherein die Bildung des neuen Gewebes aus den Elementen des Blutes selbst zweifelhaft geworden. Die Frage: woher entsteht die Narbe in Blutgefässen nach der Unterbindung? wurde bereits im Jahre 1877 gleichzeitig von Baumgarten und Riedel dahin beantwortet, dass das junge Granulationsgewebe herstammt aus

1) „einer Wucherung des Gefässendothels;

2) einer von der Unterbindungsstelle her in das offene Gefässlumen und durch seitliche Rissstellen (eventuell auch durch die unverletzte Gefässwand) eindringenden entzündlichen Wucherung der Gefässwand und des umliegenden Gewebes" (Baumgarten a. a. O.).

Im Winter 1885/86 hat G. Boettcher („Untersuchungen über die histologischen Vorgänge und das Verhalten des Blutes in doppelt unterbundenen Gefässen“ Ziegler's Beiträge II, 2 S. 199) nochmals die Genese der Ligaturnarbe an zahlreichen Versuchen an Kaninchen (carotis) untersucht und diese Ansicht in vollem Umfange bestätigt gefunden.

Nach 10 Tagen fand Boettcher das Blut in seinen Elementen noch wohl erhalten, die roten Blutkörperchen mit deutlichen Conturen. In der Nähe der Ligaturstellen fand er statt der Schicht der Endothelzellen grosse kubische Zellen und dann eine doppelte Lage von epitheloiden Zellen mit häufigen Kernteilungsfiguren. Leukocyteninfiltration im Lumen fehlte. Es war also Wucherung der Gefässendothelzellen nachgewiesen. In dem Blutcoagulum wurden öfter Zellen von deutlich epitheloidem Charakter (mit grossem blass gefärbtem bläschenförmigen Kern mit stark gefärbten Kernkörperchen) nachgewiesen, also: Loslösung einzelner amöboider Zellen von der Wucherungszone des Endothels, die sich später eventuell zu fertigen Bindegewebszellen ausbildeten. Auch in der adventitiellen Schicht zeigte sich keine stärkere Rundzelleninfiltration, in weit grösserem Masse Zellen von epitheloidem Charakter, bald in Gruppen, bald mehr verstreut und, als sicheres Zeichen zelliger Proliferation, grosse helle Zellen mit Karyomitosen. In der Nähe der Ligatur wurden die schmalen länglichen Kerne der fixen Bindegewebszellen immer spärlicher, dagegen zeigten sich die epitheloiden Zellen in grossen Haufen, hier auch stark durchsetzt mit lymphoiden Elementen; ferner fand sich an der Ligaturstelle Uebergang zu einem Granulationsgewebe, welches ausserordentlich reich an epitheloiden Zellen war. — Boettcher zeigt ferner eingehend, weshalb an die Möglichkeit, dass die epitheloiden Zellen aus den Leukocyten des Blutes hervorgehen, gar nicht gedacht werden kann, und dass die fixen Bindegewebszellen als einzig mögliches Bildungsmaterial für die epitheloiden Zellen übrig bleiben.

Auch nach 4 wöchentlicher Aufhebung der Circulation zeigen sich nach Böttcher die roten Blutkörperchen noch intakt; die Leukocyten des Blutes dagegen fallen bereits nach 7 Tagen einem Verfettungsprocesse anheim; die Kerne werden dadurch verdeckt, behalten aber ihre Tinktionsfähigkeit.

Indem ich mich nunmehr zu der Mitteilung meiner eigenen Versuche wende, schicke ich zunächst einige Bemerkungen über die Methode voraus, nach der bei denselben verfahren wurde.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen, bei denen im subcutanen Gewebe der Aussenfläche des Ohres künstliche Blutextravasate in folgender Weise hervorgebracht wurden: Es wurden an der betreffenden Stelle zuerst zum Zweck gründlicher Desinfektion, sowie auch, um das Extravasat in seinem weiteren Verlaufe gut beobachten zu können, die Haare epilirt, dann diese Stelle sorgfältig mit Carbollösung gewaschen und endlich unter allen aseptischen Cautelen ein Staarmesser unter die Haut des Ohres gestochen und mit demselben eine kleine — von der Einstichstelle möglichst weit entfernt liegende — Vene eröffnet. Das Blut trat dabei in das benachbarte Gewebe aus, ohne dass der kleine Erguss sich bis zur Einstichstelle ausdehnte, so dass auch eine nachträgliche Infection von der Stichöffnung aus ausgeschlossen war.

Die Ergüsse wurden nachher durch eine kleine Keilexcision herausgeschnitten und die Wunde zugenäht, worauf das Tier für andere Versuche brauchbar blieb.

Das Ergebnis der einzelnen Versuche teile ich im Folgenden mit:

Versuch I. 24 Stunden.

Nach Verlauf von 24 Stunden ist der Erguss noch deutlich sichtbar, hat kaum an Grösse abgenommen und ist nur etwas dunkler geworden. Der Erguss wird excidirt,

einige Tage lang in Chromsäure gehärtet, Mikrotomschnitte von demselben angefertigt, dieselben in Vesuvin gefärbt, mit Alkohol entfärbt, mit Nelkenöl extrahirt und in Canadabalsam eingebettet.

Bei der Untersuchung ungefärbter Schnitte bei schwacher Vergrösserung ist der Bluterguss als grünliche, an den Rändern mehr bräunlich gefärbte Partie, von dem umgebenden Gewebe leicht zu unterscheiden; bei starker Vergrösserung zeigt sich im ganzen Bereiche des Blutergusses eine sehr beträchtliche Auflockerung der Gewebe, an der sowohl das Epithel der Haut, als auch besonders das Bindegewebe beteiligt ist. In den mittleren Partieen des Extravasats, wo das ausgetretene Blut noch in dichten Klumpen roter Blutkörperchen zusammen liegt, zeigt dasselbe keine Veränderung gegen die Norm; man erkennt deutlich die scharf begrenzten Umrisse der einzelnen Blutkörperchen, die dicht zusammen gedrängt das Gesichtsfeld erfüllen. Von diesen centralen Stellen aus ist das Blut nach allen Seiten in die Bindegewebsspalten des benachbarten Gewebes eingedrungen; es sind also auch die Maschenräume der Umgebung, die von dem Serum des Blutes weit aufgelockert wurden, mit roten Blutkörperchen erfüllt, nur liegen dieselben hier weniger dicht gedrängt zusammen.

Untersucht man im gefärbten Schnitt die zelligen Elemente in den centralen Partieen des Ergusses, so findet man zwischen den roten Blutkörperchen hie und da auch weisse, aber nicht in grösserer Anzahl als in der Norm; unter diesen Leukocyten sind die mehrkernigen mit 2 oder 3 kleinen stark gefärbten glänzenden Kernen oder die mit einem gebuchteten Kern bei weitem zahlreicher als die mit einem grossen runden Kern, mindestens 3 bis 4 mal so zahlreich. Hie und da werden an den Knotenpunkten von durch das Extravasat hinziehenden Bindegewebsfäden fixe Bindegewebszellen mit mässig stark gefärbten Kernen wahrgenommen; es sind dies meistens etwas längliche Zellen mit langen fadenförmigen Ausläufern.

Wo aber das Blut in die Maschenräume des umgebenden Bindegewebes sich ergossen hat, sind die zelligen Elemente ziemlich zahlreich, besonders die Umgebung der Gefässe ist stärker infiltrirt, und zwar sind es fast ausschliesslich die mehrkernigen Leukocyten, welche diese Infiltration bilden.

Ausser Auflockerung und zelliger Infiltration zeigt sich auch eine beträchtliche Quellung in den benachbarten Geweben; Blutgefässe z. B., welche durch den Schnitt in der Längsrichtung getroffen sind, sind ganz mit ziemlich grossen gleichmässig runden Zellen mit je einem ovalen Kern erfüllt, wahrscheinlich den stark gequollenen Gefässendothelien.

Auch das Epithel nimmt an der allgemeinen Quellung und Auflockerung teil, so dass die einzelnen Zellen und Kerne desselben deutlich hervortreten. —

Es zeigt uns also dieses Stadium im Extravasat selbst noch keine Veränderung, in der Umgebung starke Quellung und Auflockerung der Gewebe, verbunden mit Infiltration durch mehrkernige weisse Blutkörperchen.

Versuch II. 5 Tage.

Das Extravasat in dem Ohr des Versuchstieres springt noch merklich vor; die Umgebung desselben ist zwar nicht stark, aber doch deutlich ödematös geschwellt. Der Erguss ist intensiv braun gefärbt. Der Erguss wurde excidirt, gehärtet und gefärbt, wie beim ersten Versuch. Schon bei der Untersuchung der ungefärbten Schnitte mit blossem Auge oder bei schwacher Vergrösserung zeigt das Extravasat einen bräunlichen Farbenton, der nach der (von der Haut abgewandten) Innenseite zu tiefbraun bis schwarz wird; nach dieser Seite zu zeigt der Erguss eine ziemlich scharf abgesetzte Grenze.

Bei starker Vergrösserung unterscheidet man wieder centrale Partieen, wo die Blutkörperchen dicht zusammengedrängt das ganze Gesichtsfeld erfüllen, wo man also nur Extravasatmasse sieht, von den umgebenden Teilen,

wo die Extravasatmasse sich bald mehr bald weniger weit in die aufgelockerten Maschenräume des Bindegewebes ergossen hat.

Auch in diesem Stadium stellt sich bei der Untersuchung des gefärbten Präparates heraus, dass die Verhältnisse in der Mitte des Blutkuchens gegen die Norm kaum verändert sind. Die Mittelpartieen zeigen wenige meist mehrkernige Leukocyten; nur an den Randpartieen und in der Nähe der durch das Extravasat hindurchziehenden Bindegewebszüge liegen zahlreichere Kerne, ebenfalls meistens mehrkernigen weissen Blutkörperchen angehörig, ausserdem auch hie und da fixe Bindegewebszellen mit zahlreichen Ausläufern.

Stellt man dagegen eine Partie aus der unmittelbaren Umgebung des Extravasates ein, so hat man folgendes Bild: Das Grundgewebe bildet ein sehr aufgelockertes Netzwerk von Bindegewebsfasern; die Maschen sind teils von einer homogenen Masse (Serum), teils von roten Blutkörperchen erfüllt. Von zelligen Elementen kommen zunächst die sehr reichlich vorhandenen weissen Blutkörperchen in Betracht, und zwar handelt es sich auch hier fast durchweg um mehrkernige Leukocyten. Besonders nach der Extravasatgrenze zu ist stellenweise ihre Zahl sehr gross, und an den entsprechenden Stellen sind sie dann auch in den Randpartien des Ergusses selbst besonders zahlreich angehäuft. Hier findet also offenbar eine Einwanderung dieser Zellen in das Extravasat statt, und zwar scheinen die einwandernden Zellen dabei den in das Extravasat hineinziehenden Bindegewebsbrücken zu folgen. Ausser den Leukocytenkernen kommen — stellenweise in ziemlich beträchtlicher Anzahl — ovale bläschenförmige meist sehr blasse, aber doch scharf umgrenzte Kerne zur Beobachtung. Bei einigen derselben erkennt man um dieselben einen blassen Protoplasmahof mit vielen Ausläufern und constatirt leicht, dass es sich um fixe Bindegewebszellen handelt. Bei den anderen ist der Kern ganz ähnlich beschaffen, stellenweise vielleicht

etwas grösser und blasser mit 1, 2 oder mehr dunkler gefärbten Kernkörperchen; bei diesen ist mit der starken Vergrösserung des gewöhnlichen Mikroskops ein Protoplasmasaum meistens kaum zu erkennen. Bedient man sich aber des Mikroskops mit Immersionsvergrösserung, so erkennt man deutlich den zugehörigen Protoplasmakörper und findet, dass man Zellen von kubischer oder polyedrischer Gestalt mit unregelmässigen Einbuchtungen und Vorsprüngen vor sich hat. Jedenfalls sieht man aber, dass man es hier mit frei gewordenen Bindegewebszellen zu thun hat. Die Kerne zeigen ausser der meistens beobachteten ovalen Form bisweilen auch eine Bucht an der einen Seite, so dass eine Bohnen- oder Nierenform herauskommt.

An einigen Stellen findet man 2 oder 3 solcher bläschenförmigen Kerne sehr nahe zusammen liegen, und man kann sich dann mit Hülfe der Immersionsvergrösserung davon überzeugen, dass eine Protoplasmagrenze zwischen den beiden nicht vorhanden ist, dass aber beide deutlich von einem einzigen Protoplasmaleib umschlossen sind. Es ist also keine Frage, dass man es hier mit dem Anfangsstadium einer Riesenzellenbildung zu thun hat. —

Es wird also in diesem Präparate beobachtet ein Einwandern mehrkerniger Leukocyten in das Extravasat, das Auftreten von freien Zellen mit bläschenförmigem Kern, zweifelsohne durch Loslösung fixer Bindegewebszellen, sowie endlich das Zusammentreten von mehreren dieser Zellen zu kleinen Riesenzellen.

Versuch III. 8 Tage.

Das Extravasat ist als eine etwas bräunlich gefärbte und eine wenig geschwellte Partie unter der Haut noch deutlich erkennbar. Dasselbe wird excidirt und in derselben Weise wie bei den früheren Versuchen behandelt.

Bei der Untersuchung eines ungefärbten Schnittes bei schwacher Vergrösserung erkennt man den Erguss als eine unregelmässig gestaltete Partie von deutlicher Umgrenzung

und grünlichem Farbenton, der stellenweise mehr ins bräunliche übergeht.

Bei der Durchmusterung des gefärbten Präparates bei starker Vergrösserung erkennt man im Centrum des Ergusses, welcher auch nach der Färbung mit Vesuvin einen grünen Farbenton beibehalten hat, an einigen Stellen noch ziemlich deutlich die Umrisse der roten Blutkörperchen, an anderen dagegen gelingt dieses kaum mehr; man sieht statt dessen nur ein Netzwerk feiner grünlich gefärbter Fibrinfäden, in deren Maschenräumen man wohl noch hie und da gedrängt liegende rote Blutkörperchen wahrnehmen kann, ohne indessen die Conture überall deutlich gegeneinander abgrenzen zu können.

Die zelligen Elemente mit Kernen sind an diesen centralen Stellen nicht eben zahlreich. Nach dem Rande des Ergusses nimmt aber die Zahl der Zellen beträchtlich zu, und zwar bemerkt man hier ausser mehrkernigen auch ziemlich zahlreiche einkernige Leukocyten, ferner blass gefärbte, ovale, bläschenförmige Kerne von meist bedeutender Grösse mit 2 oder mehr dunkler gefärbten punktförmigen Kernkörperchen (sog. epitheloide Zellen).

Sobald man die Grenze des eigentlichen Extravasates überschreitet, bietet sich dem Auge das Bild einer ungemein starken zelligen Infiltration; an einigen Stellen wimmelt es förmlich in dem Gesichtsfeld von dicht gedrängten Kernen. Man erkennt ein zartes reticuläres Bindegewebe, dessen Maschenräume mehr oder weniger dicht mit diesen zelligen Bestandteilen angefüllt sind. Prüft man dieselben näher, so treten zunächst die stärker gefärbten Kerne der Leukocyten hervor, die hier sehr zahlreich vorhanden sind; recht beträchtlich ist immer noch die Zahl der mehrkernigen weissen Blutkörperchen; aber diesen an Menge kaum nachstehend zeigen sich auch viele einkernige Leukocyten mit grossem dunkel gefärbtem rundem Kern und meist gut erkennbarer Protoplasmazone. Noch viel zahlreicher sind aber die Zellen mit bläschenförmigen Kernen; die letzteren sind gross,

meist oval, ziemlich blass gefärbt, aber doch scharf umgrenzt. Die Protoplasmagrenzen sind hier meist recht deutlich zu erkennen; das Protoplasma ist homogen, die Gestalt der Zellen rundlich oder spindelig, oft auch polyedrisch oder mit Ausbuchtungen und Ausläufern versehen. Wo ein lockeres Nachbargewebe eine grössere Ausdehnung gestattet, sind die Zellen von bedeutender Grösse. Oft scheint das Protoplasma dieser Zellen bänderartige Fortsätze auszusenden, und so das Material zu einem neugebildeten Bindegewebe abzugeben. Man erkennt an vielen Stellen ein junges Granulationsgewebe mit hauptsächlich in einer Richtung, parallel zu einander, entwickelten Fasern, welches in die Extravasatmasse hinein wächst, indem die Fasern sich zwischen den roten Blutkörperchen durchdrängen. Auch zwischen den Fasern dieses Granulationsgewebes sind die bläschenförmigen Kerne sowohl als auch einkernige Leukocyten sehr zahlreich.

Ein Zeichen der bedeutenden Wucherung, in welcher die epitheloiden Zellen begriffen sind, sind die zahlreichen Kernteilungsfiguren, welche in denselben angetroffen werden. Die betreffenden Zellen unterscheiden sich in ihrer Gestalt nicht von den benachbarten epitheloiden Zellen, doch übertreffen sie diese etwas an Grösse und sind meistens sehr transparent. Der Kernfaden ist stark gefärbt und bildet bald Knäuelform, bald Stern- oder Doppelsternform. Drei und mehr solcher Kernteilungsfiguren sind oft mit Leichtigkeit in einem Gesichtsfeld aufzufinden.

Gefässe des ursprünglichen Gewebes, die von dem Schnitt getroffen sind, zeigen eine bedeutende Auflockerung und Quellung ihrer Wandzellen.

Die Wucherung des das Extravasat umgebenden Gewebes erstreckt sich nach der Tiefe zu bis zu der Knorpelschicht des Ohres; denn auch noch zwischen den oberen Schichten der Knorpelzellen werden zahlreiche bläschenförmige Kerne sowie nicht selten Zellen, die in Kernteilung begriffen sind, wahrgenommen.

Auch die Epithelschicht der Haut und der Haarbälge ist aufgelockert und gequollen und in Wucherung begriffen; dafür sprechen die ziemlich zahlreich in Epithelzellen beobachteten Kernteilungsfiguren. —

Man sieht also in diesem Stadium im Extravasat selbst an vielen Stellen die roten Blutkörperchen zerfallen, an anderen ihre Conture noch gut erhalten, sonst im Erguss selbst wenig Veränderung, am Rande und in der Umgebung starke Infiltration von mehrkernigen, aber in nicht geringerem Grade von einkernigen Leukocyten, ferner sehr zahlreiche epitheloide Zellen mit vielen Kernteilungsfiguren und endlich das Hineinwuchern eines jungen Granulationsgewebes in das Extravasat.

Versuch IV. 17 Tage.

Der Bluterguss ist noch gut sichtbar; er ist sehr dunkel gefärbt und fühlt sich etwas hart an. Es wird wie bei den früheren Versuchen ein keilförmiges Stück excidirt, dasselbe in der angegebenen Weise gehärtet, geschnitten und gefärbt.

Das Extravasat zeigt sich, bei schwacher Vergrösserung betrachtet, nicht scharf umgrenzt, sondern von den centralen Partien aus strassenförmig in das Nachbargewebe hineinziehend.

Wird im gefärbten Präparat etwa die Mitte des Extravasats bei starker Vergrösserung eingestellt, so sieht man auch hier noch die roten Blutkörperchen dicht zusammengedrängt mit gut erhaltenen Conturen und ohne wesentliche Veränderung ihrer Gestalt. Jedoch gelingt es nicht mehr Gesichtsfelder zu finden, die ganz ausschliesslich die Elemente der Extravasatmasse, also nur rote Blutkörperchen mit eingestreuten Leukocyten, zeigen, wie dies in früheren Präparaten der Fall war; vielmehr ist die ganze Extravasatmasse durchzogen von einem Bindegewebsgerüst, welches aus breiten, aber zarten und durchsichtigen Fasern besteht; im allgemeinen bilden dieselben ein lockeres Maschennetz mit relativ weiten Zwischenräumen; doch unterscheidet man

auch Stellen, wo die Bindegewebsfasern dichter zusammen und in paralleler Anordnung liegen. Da an diesen Stellen die parallelen Fasern des jungen Granulationsgewebes zwischen sich nicht genug Platz lassen, um ein haufenweises Zusammenliegen der roten Blutkörperchen zuzulassen, sehen wir die letzteren hier reihenweise angeordnet, oft nicht mehr rund, sondern kubisch, als wenn sie durch die in die Breite wachsenden Fasern des Bindegewebes zusammengedrückt wären.

Ausser den roten Blutkörperchen und dem bindegewebigen Gerüst erkennt man als dritten Bestandteil zahlreiche zellige Elemente beziehungsweise deren Kerne. Wenn wir diese näher untersuchen, so fällt zunächst auf, dass die mehrkernigen weissen Blutkörperchen so selten geworden sind, dass man in vielen Gesichtsfeldern vergeblich auch nur nach einem einzigen Exemplar derselben suchen kann. Dagegen sind einkernige Leukocyten mit grossem runden, dunkel gefärbtem Kern und meist gut abzugrenzendem Protoplasmahof in ziemlich reichlicher Zahl vorhanden; oft liegen dieselben an einzelnen Stellen besonders dicht zusammen.

Auf den ersten Blick scheint es, als ob diese einkernigen Leukocyten bei weitem die Mehrzahl der im Gesichtsfeld zur Beobachtung gelangenden kernhaltigen Elemente repräsentirten, da man ausserdem zunächst nur wenige bläschenförmige Kerne wahrnimmt; bei schärferem Zusehen bemerkt man jedoch, dass diese bläschenförmigen Kerne, die wegen ihrer blassen Färbung zuerst übersehen werden, an den meisten Stellen die Zahl der stark gefärbten runden Kerne bei weitem übertreffen; je länger man die breiten Bindegewebszüge verfolgt, um so zahlreicher tauchen zwischen denselben die grossen, rundlichen oder ovalen, oft nach Art einer Bohne etwas eingebuchteten bläschenförmigen Kerne der sog. epitheloiden Zellen auf. Diese Kerne haben zum Teil eine Grösse von 5 bis 6 oder noch mehr in einer Fläche nebeneinander liegenden roten Blutkörperchen, sind trotz ihrer blassen Färbung scharf begrenzt und enthalten

ein oder meistens mehrere dunkel gefärbte glänzende, oft nur punktförmige Kernkörperchen.

Es muss aber besonders hervorgehoben werden, dass ausser den blassgefärbten ovalen Kernen mit dunkeln Kernkörperchen, die den sog. epitheloiden Zellen angehören, und den dunkel gefärbten runden Kernen, die sofort als einkernige Leukocyten erkannt werden, auch solche Kerne vorkommen, welche die ovale Gestalt der ersteren und die dunkele Färbung der letzteren aufweisen, so dass man in Zweifel kommt, zu welcher Klasse man sie zu rechnen hat; da es aber nicht schwer wird, verschiedene Übergangsstufen von der einen zu der andern Art in diesem Präparate aufzufinden, so darf man behaupten, dass diese einkernigen Leukocyten als Abkömmlinge der epitheloiden Zellen bezw. der fixen Bindegewebszellen aufgefasst werden müssen.

Die Protoplasmagrenzen der epitheloiden Zellen zu erkennen, ist oft schwierig; wo es aber an besonders günstigen Stellen gelingt, erscheinen sie als grosse ovale oder spindelförmige Zellen mit homogenem Protoplasma, oft sind es auch unregelmässig gestaltete und mit Ausläufern versehene Zellen.

Sehr oft liegen mehrere von den bläschenförmigen Kernen dicht zusammen, ohne dass man eine Zellgrenze zwischen denselben zu erkennen vermag.

Sehr zahlreich sind epitheloide Zellen, deren Kerne im Zustande der Kernteilung sich befinden. Bei diesen Zellen ist die Protoplasmagrenze gut zu erkennen, da dieselben meistens sehr transparent, fast weiss sind und sich daher deutlich gegen das umgebende Gewebe abheben. Diese Zellen sind gross, von rundlicher oder ovaler Gestalt. Der Kernfaden hat sich meist sehr intensiv gefärbt und zeigt die charakteristischen Formen. Man kann mit Leichtigkeit Stellen finden, wo 4 und mehr solcher Kernteilungsfiguren in einem einzigen Gesichtsfeld zu sehen sind.

Grössere Gefässe, welche von dem Schnitte getroffen

sind, zeigen eine beträchtliche Auflockerung, Quellung und Wucherung ihrer Wandelemente; mehrfach beobachteten wir Kernteilungsfiguren in den Muskulariszellen und an einer Stelle eine sehr schöne Kernteilungsfigur in einer Endothelzelle.

Werfen wir schliesslich noch einen Blick auf das Epithel, so findet man auch hier ausser Quellung und Auflockerung eine ungemein starke Proliferation der Zellen; man kann mit Leichtigkeit Partieen einstellen, wo 6 Kernteilungsfiguren mit einem Blicke übersehen werden. —

Das 17tägige Präparat zeigt also eine überaus lebhafte Proliferation der fixen Bindegewebszellen, eine Umbildung der letzteren zu einkernigen Leukocyten, eine weitere Zunahme des Granulationsgewebes und ein vollständiges Zurücktreten der Infiltration mit mehrkernigen Leukocyten.

Versuch V. 21 Tage.

Der Bluterguss an dem Ohr des Versuchstiers ist sehr klein geworden, so dass er nicht mehr ganz leicht aufzufinden ist. Derselbe wird excidirt und wie bei den früheren Versuchen behandelt. Bei der Untersuchung zeigt es sich, dass nur wenige Schnitte den kleinen Erguss wirklich gut in der Mitte getroffen haben; diese werden bei der weiteren Untersuchung benutzt.

Dabei zeigt sich die Stelle, wo ausschliesslich Extravasatmasse zu sehen ist, sehr klein geworden, so dass sie nur noch einen kleinen Teil des Gesichtsfeldes einnimmt. Conture von roten Blutkörperchen sind an diesen centralen Stellen nur noch angedeutet; die Extravasatmasse präsentirt sich vielmehr als ein feines grünes Fibrinfasernetz mit einem körnigen grünlichen Inhalt; ziemlich zahlreich erkennt man in derselben stark gefärbte runde Kerne, sowie hie und da grosse ovale bläschenförmige Kerne von blasser Färbung mit dunkeln Kernkörperchen.

Betrachten wir das Gewebe der nächsten Umgebung,

so bemerken wir ein etwas verschiedenes Verhalten, jenachdem wir von der Centralpartie nach oben (d. h. nach der Haut zu) oder nach unten (nach dem Ohrknorpel zu) gehen. Nach oben zu folgt ein ziemlich derbes Bindegewebe mit regellosen meist welligen Faserzügen, welches nach dem Epithel zu allmählich in Partieen übergeht, die, abgesehen von einer gewissen Auflockerung, sich kaum vom normalen Bindegewebe unterscheiden. In den Maschenräumen erkennt man die Extravasatmasse, die sich in dieselben hinein ergossen hat. Die letztere verhält sich im allgemeinen so wie in den centralen Partieen: Umrisse roter Blutkörperchen sind nicht mehr zu erkennen, sondern nur ein feines Fibrinnetz mit einem körnigen Inhalt, der wohl kleine Pigmentkörnchen darstellt. In diesem ganzen Bereiche ist das Gewebe stark mit Zellen infiltrirt; man erkennt zunächst viele einkernige Leukocyten mit stark gefärbten Kernen, ferner sehr zahlreiche, fixen Bindegewebszellen angehörige Kerne von verschiedenster Gestalt und verschiedenem Färbungsgrade; zunächst dunkele, sehr lange und schmale, welche den Bindegewebsfasern angehören, sodann bläschenförmige Kerne von ovaler oder rundlicher Gestalt und ziemlich beträchtlicher Grösse; meist ist der Protoplasmakörper derselben als grosse spindelförmige, ovale oder kubische Zelle zu erkennen. Hie und da werden Kernteilungsfiguren derselben bemerkt; sie liegen dann in einer grossen transparenten Zelle. Endlich kommen auch ovale bis rundliche stark gefärbte Kerne vor, von denen schwer zu sagen ist, ob sie zu den Leukocytenkernen oder zu den bläschenförmigen Kernen gehören (s. o. S. 20).

Wenn auch öfter wahrgenommen wird, dass die kleinsten Pigmentkörner um einen Zellkern gruppirt erscheinen, so kann doch eine deutliche Pigmentanhäufung in Zellen in diesem Präparat nicht constatirt werden.

Nach der Tiefe zu folgt auf das eigentliche Extravasat eine breite Zone eines parallelfaserigen Bindegewebes von auffallend regelmässiger Struktur. Dasselbe besteht aus

sehr langen, dicht zusammenliegenden Faserzügen, zwischen denen nur ganz schmale lange Zwischenräume bleiben, die mit Extravasatmasse erfüllt sind. In den Fasern selbst erkennt man hie und da sehr schmale bandförmige Kerne. Zwischen den Fasern liegen zahlreiche bläschenförmige Kerne. Dieselben haben meist die Gestalt eines sehr langen Ovals und sind ziemlich dunkel gefärbt; neben denselben erscheinen aber auch blasser gefärbte Kerne von viel breiterer Form bis zu rundlicher Gestalt. Wo die Zwischenräume etwas breiter sind, liegen diese Kerne oft in sehr grosser Zahl; die Zellen sind in einer lebhaften Wucherung begriffen; das zeigen die zahlreichen Kernteilungsfiguren, welche hier angetroffen werden. Wir finden Kernteilungsfiguren, in welchen der Kern einen runden Knäuel in einer transparenten runden Zelle bildet; andere zeigen eine schmale, ganz lang ausgezogene Knäuelform, die 3- bis 4mal länger als breit ist; endlich werden auch Stern- und Doppelsternformen öfter angetroffen.

Das Epithel ist in diesem Präparat gegen die Norm wenig verändert.

Versuch VI. 24 Tage.

Der Bluterguss war im Anfang ziemlich gross; derselbe hat jetzt um ungefähr $^3/_4$ seines Volumens abgenommen, ist aber noch deutlich sichtbar und von dunkeler bräunlicher Farbe. Der Erguss wird excidirt und in der früher beschriebenen Weise behandelt.

Ein ungefärbter Schnitt, bei schwacher Vergrösserung untersucht, lässt das Extravasat als eine ziemlich scharf umgrenzte grünlichgefärbte langgestreckte Partie erkennen, deren Längsrichtung der Haut parallel läuft; nach der von der Haut abgewandten Seite nimmt der Erguss einen dunkeln bräunlichen Farbenton an.

Wird nun eine centrale Partie des mit Vesuvin gefärbten Präparates bei starker Vergrösserung eingestellt, so fällt zunächst auf, dass das Extravasat in der Mitte sehr wenig

Veränderung gegen die allerfrühesten Stadien erfahren hat. Dicht gedrängt liegen die roten Blutkörperchen zusammen und erfüllen das ganze Gesichtsfeld, nur spärlich von einem Netzwerk feiner und etwas grünlich erscheinender Fibrinfäden durchzogen. Da auch die zelligen Elemente kaum zahlreicher sind, als in dem Präparat vom ersten Tage beobachtet wurde, so sind diese Mittelpartieen kaum von den frühesten Stadien zu unterscheiden. Nur darin zeigt sich gegen die Präparate der ersten Tage ein Unterschied, dass man bei näherer Untersuchung der zelligen Elemente Leukocyten mit mehreren Kernen fast gar nicht mehr zu Gesicht bekommt; dagegen sieht man in mässiger Zahl einkernige Leukocyten mit rundem Kern und meist deutlichem Protoplasmahof; im Allgemeinen in spärlicher Zahl, etwas reichlicher nur an den Stellen, wo sich Bindegewebszüge durch diese centralen Partieen hinziehen, kommen die blassen, mit meist ovalen Kernen versehenen epitheloiden Zellen zum Vorschein.

Nach der von der Haut abgewandten Seite hin bemerkt man zunächst eine nicht sehr breite Zone von parallel zur Extravasatgrenze gerichteten langen schmalen Bindegewebsfasern, die nur schmale Strassen zwischen sich lassen, welche mit reihenweise geordneten roten Blutkörperchen von oft cubischer Gestalt angefüllt sind (s. o. S. 19). Von zelligen Elementen sehen wir hier ausser bald mehr bald weniger zahlreichen einkernigen Leukocyten ziemlich viele blassgefärbte Kerne. Diese letzteren sind hier nicht sehr gross, nicht breiter als ein rotes Blutkörperchen und 2 bis 3mal so lang, entweder von rundlicher oder meist von ovaler Gestalt, mit ihrer Längsrichtung parallel zur Verlaufsrichtung der Bindegewebsfasern stehend; meist hält es schwer, den Protoplasmahof derselben zu erkennen. An anderen Stellen sind diese Bindegewebszüge lockerer und noch zellreicher; in den Maschenräumen bemerkt man hier ausser roten Blutkörperchen mit erhaltenen Conturen solche, wo die Begrenzung schwerer fällt und endlich regellose Haufen eines sehr

feinkörnigen Pigments. Deutlich in Zellen liegendes Pigment wird aber an diesen Stellen des Präparates nicht wahrgenommen. Noch weiter vom Erguss entfernt schliesst sich dann ein lockeres, vom normalen nicht verschiedenes Bindegewebe von wenig regelmässiger Faserrichtung an, dessen Maschenräume auch noch sehr reich an blassen ovalen Kernen von oft recht beträchtlicher Grösse sind.

Nach der Hautseite zu grenzt an das Extravasat eine Randzone, welche zunächst dadurch auffällt, dass sie reich an einkernigen Leukocyten mit dunkelgefärbtem, rundem Kern ist. Rote Blutkörperchen sind hier in den Maschenräumen des Bindegewebes nur stellenweise zu finden. Das Bindegewebe hat hier eine reticuläre Struktur; die Fasern desselben zeigen stark gefärbte Kerne von schmaler länglicher und nicht ganz regelmässiger Gestalt; ausserdem erkennt man mehr oder weniger grosse blassgefärbte bläschenförmige Kerne mit einem oder mehreren dunkeln Kernkörperchen.

Was hier zum ersten Male auffällt, ist ein in regelmässigen Haufen liegendes Pigment; das Pigment besteht aus gelblichgefärbten, scharf conturirten, glänzenden, durchscheinenden Körnchen von der verschiedensten Grösse und von rundlicher oder etwas eckiger Gestalt. Die grössten mögen wohl die Grösse eines halben roten Blutkörperchens erreichen, darunter finden sich alle kleineren Formen bis zu kaum sichtbaren punktförmigen Partikelchen.

Dass diese Pigmentkörper in Zellen liegen, geht schon aus ihrer regelmässigen Lagerung hervor; sichergestellt wird es durch die Beobachtung, dass sich jedem einzelnen Pigmenthäufchen ein bestimmter Kern zuordnen lässt.

Was die Art der Zellen betrifft, welche sich in dieser Weise mit Pigment gefüllt haben, so kann man leicht constatiren, dass es die fixen Bindegewebszellen mit bläschenförmigem Kern sind, in denen sich das Pigment abgelagert hat. Die Pigmenthaufen selbst sind zum Teil von runder, meistens aber von länglich spindeliger Gestalt und so geord-

net, dass zunächst am Kern die grössten Pigmentkörperchen liegen und dass sich die kleineren ihrer Grösse nach anschliessen.

Entfernt man sich nun bei der Untersuchung in der Richtung der Längsaxe des Extravasates von diesem weg, so gelangt man zu Partieen, die folgendes Bild zeigen:

Ein reticuläres Bindegewebe, gebildet aus langen spindeligen Fasern mit langem sehr schmalem dunkeln Kern, bildet ein Netzwerk mit weiten rundlichen Maschen; letztere sind angefüllt mit protoplasmatischen Zellen mit oft sehr grossem bläschenförmigen Kern. Zellen mit Kernteilungsfiguren sind — ebenso wie in den vorher erwähnten Partieen des Präparates — auch hier zu finden, aber nicht mehr so zahlreich wie in den früheren Präparaten.

Einkernige Leukocyten mit rundem Kern sind auch hier vorhanden und werden um so zahlreicher, je mehr man sich dem Gebiet des noch vorhandenen Extravasates nähert. Was aber die Pigment führenden Zellen angeht, so finden sich dieselben nicht bloss in der Nähe des Extravasats, sondern auch in grösserer Entfernung von demselben in einer Zone, die etwa der Dicke des Extravasats entspricht, ziemlich gleichmässig verteilt.

Ein zellreiches reticuläres Gewebe und mit Pigment angefüllte fixe Bindegewebszellen sind also die Spuren, welche hier das Extravasat bei der Resorption zurückgelassen hat.

Das Epithel zeigt auch in diesem Präparat keine bedeutenden Veränderungen.

Versuch VII. 4 Wochen.

Das Extravasat, welches als dunkele bräunliche Stelle noch zu erkennen ist, wird excidirt und in der beschriebenen Weise präparirt.

Auch in diesem späten Stadium finden sich noch ziemlich grosse centrale Partieen mit fast unveränderter Extravasatmasse; die roten Blutkörperchen mit vollständig

erhaltenen Conturen liegen dicht gedrängt und unterscheiden sich kaum von den früheren Stadien. Nach dem Rande zu ist die Extravasatmasse stärker von den Bindegewebsfasern des Granulationsgewebes durchzogen. Die das Extravasat umgebenden Partieen zeigen als Grundgewebe ein zartes reticuläres Gewebe, gebildet von feinen langen Bindegewebsfasern mit sehr schmalem bandförmigem, oft sichelförmig gebogenem, stark gefärbtem Kern. Die Maschen dieses Reticulums sind rundlich und relativ gross. Dieses Gewebe ist in die Extravasatmasse hineingewachsen; denn in den Randpartieen des Extravasats finden wir als Inhalt der Maschen des Reticulums vorwiegend dicht gedrängte rote Blutkörperchen, ausserdem aber auch grosse protoplasmatische Zellen mit blass gefärbten grossen, meist ovalen Kernen; die Gestalt dieser Zellen ist auch meist oval oder spindelförmig, aber sie sind nur wenig länger als breit.

In der weiteren Umgebung verschwinden die roten Blutkörperchen, dagegen sind die Maschen hier meist ganz ausgefüllt mit den eben beschriebenen grossen protoplasmatischen Zellen.

Heerdweise auftretend finden sich Stellen, wo das reticuläre Gewebe mit einkernigen Leukocyten mit intensiv gefärbtem rundem Kern beträchtlich infiltrirt ist, so dass das Ganze hier vollständig wie lymphatisches Gewebe aussieht.

An entfernteren Stellen geht das reticuläre rundmaschige Gewebe über in ein parallelfaseriges Bindegewebe mit langen schmalen Maschenräumen; man erkennt darin sowohl die stark gefärbten sehr schmalen bandförmigen Kerne des Grundgewebes, als auch die blass gefärbten ovalen Kerne der protoplasmatischen Zellen, welch letztere, von lang ovaler oder spindeliger Gestalt, die langen schmalen Maschenräume ganz ausfüllen.

Die protoplasmatischen Zellen zeigen sowohl in dem reticulären als auch in dem parallelfaserigen Gewebe öfter sehr schöne Kernteilungsfiguren.

Sehr zahlreich sind in dem Präparat die Pigmentanhäufungen; die Pigmentkörner sind zum Teil ziemlich gross und liegen in regelmässigen Gruppen zusammen. Man erkennt leicht, dass dasselbe in den fixen Bindegewebszellen abgelagert ist, deren Kern in dem Pigmenthaufen stellenweise deutlich zu unterscheiden ist.

Versuch VIII. $5^1/_2$ Wochen.

Das Extravasat ist sehr klein geworden, und wurde daher durch die Mikrotomschnitte nicht gut in der Mittelpartie getroffen. In den Präparaten kommen daher nur Randstellen des Ergusses zur Beobachtung. Man erkennt diese Stellen zunächst an sehr zahlreichen Gruppen von Pigmentkörnern, die in fixen Bindegewebszellen abgelagert sind. An Stellen jedoch, welche dem Centrum des Extravasats wahrscheinlich näher liegen, erkennt man wieder ein reticuläres Grundgewebe, bestehend aus einem grossmaschigen Netzwerk von spindelförmigen Bindegewebszellen mit starkgefärbtem sehr schmalem bandförmigem Kern. Die Maschen sind auch hier angefüllt mit grossen protoplasmatischen Zellen mit ovalem blassgefärbtem Kern; hie und da werden auch Kernteilungsfiguren bei diesen Zellen beobachtet.

Versuch IX. $6^1/_2$ Wochen.

Das Extravasat ist unter der Haut noch als ein kleines hartes Knötchen zu fühlen, welches sich bei dem Excidiren nicht leicht aus dem umgebenden Gewebe ablöst. Nachdem das excidirte Stück in derselben Weise wie früher präparirt worden, geben die mit Vesuvin gefärbten Schnitte folgendes Bild:

Unverändertes Blut ist nicht mehr wahrzunehmen, dagegen sehr zahlreiche Pigmenthaufen. Von dem Wachstum des Granulationsgewebes gibt dieses Präparat ein sehr anschauliches Bild. Durchgehends ist das Grundgewebe ein Bindegewebe von reticulärem Bau, aber die verschiedenen

Stellen bieten je nach dem Stadium der Entwickelung, in welchem sich dieselben befinden, einen etwas wechselnden Anblick.

Zunächst beobachtet man Stellen, wo das Grundgewebe von einem sehr zierlichen Reticulum ganz nach Art des lymphatischen Gewebes gebildet wird; das Reticulum wird aufgebaut von sehr schmalen spindelförmigen Fasern mit bandförmigem dunkel gefärbtem Kern, von denen mehrere — etwa 2 bis 4 — je eine runde Masche umschliessen; die Kerne liegen meistens an den Knotenpunkten des Netzes und werden nie vermisst. In den Maschen dieses Netzes finden wir, der Wand derselben anliegend, protoplasmatische Zellen von meist ovaler oder rundlicher Gestalt mit grossem blass gefärbtem Kern; oft findet man auch zwei dicht zusammenliegende Kerne, ohne dass man eine Protoplasmagrenze zwischen ihnen erkennen kann, während beide von einem deutlichen Protoplasmahof umgeben sind.

An anderen Stellen sind die Maschen des Grundgewebes etwas kleiner und ganz ausgefüllt mit einer oder mehreren protoplasmatischen Zellen.

Ein älteres Stadium wird repräsentirt durch ein Gewebe von paralleler Anordnung, in welchem die ovalen Zellkerne der protoplasmatischen Zellen mit ihrer Längsaxe durchweg gleich gerichtet sind. Aber auch hier sind die Elemente der früheren Stadien leicht wieder zu erkennen, nämlich erstens das reticuläre Grundgewebe, welches hier bloss in die Länge gezogen erscheint, wodurch die runden Maschen in lange ausgezogen sind, und zweitens die protoplasmatischen Zellen, die hier meist länglich ovale Kerne haben und welche die Maschenräume ganz ausfüllen.

Zwischen diesen Gewebsformen sind aber alle möglichen Übergangsformen zu constatiren, von dem zarten grossmaschigen Reticulum mit grossen protoplasmatischen Zellen bis zu einem ziemlich derben längsfaserigen Bindegewebe mit nur ganz schmalen Zwischenräumen, in denen die protoplasmatischen Zellen mit ihrem zu einem sehr langen Oval ausgezogenen Kern liegen.

In allen Stadien sind die protoplasmatischen Zellen noch im Proliferationsstadium begriffen, was durch zahlreiche sehr schöne Kernteilungsfiguren bewiesen wird.

Überall zerstreut, stellenweise auch etwas dichter zusammenliegend, finden wir ferner Pigmentgruppen, deren jede einer Zelle entspricht. Die rundlichen Pigmentkörner variiren in Grösse von kleinsten kaum wahrnehmbaren Partikelchen bis zu solchen von der Grösse eines roten Blutkörperchens. An der Umgrenzung der einzelnen Pigmenthaufen, sowie an dem oft innerhalb derselben wahrnehmbaren Kern ist deutlich zu erkennen, dass das Pigment in den protoplasmatischen fixen Bindegewebszellen abgelagert ist.

Die Resultate der vorstehend mitgeteilten Versuche können in folgenden Sätzen kurz zusammengefasst werden:

1) Die Extravasatmasse bleibt in der Mitte — wenigstens gilt dies von allen grösseren Extravasaten — wochenlang fast unverändert. Nur vom Rand her wird die Masse durch die Resorptionsthätigkeit der Gewebe weggefressen.

2) Bald nach der Entstehung des Extravasates (1 Tag) tritt in den Nachbargewerben eine Infiltration von mehrkernigen Leukocyten auf, welche in die Extravasatmasse einzuwandern beginnen. Sonst zeigt sich zunächst nur eine Quellung und Auflockerung der Nachbargewebe.

3) Vom 5. Tage ab beobachtet man, dass fixe Bindegewebszellen sich losgelöst haben und als freie Zellen auftreten. Oft treten mehrere derselben zu kleinen Riesenzellen zusammen. Diese losgelösten Bindegewebszellen haben grosse bläschenförmige Kerne, welche sich in den Färbungsmitteln nur schwach färben, während die Kernkörperchen sich dunkel färben.

4) Vom 8. Tage ab wird eine sehr lebhafte Proliferation dieser Zellen mit bläschenförmigen Kernen wahrgenommen, was durch das Auftreten zahlreicher Kernteilungsfiguren in denselben bewiesen wird. Weiterhin bildet sich ein jun-

ges Granulationsgewebe, welches in die Extravasatmasse hineinwächst und sich an die Stelle desselben setzt; dasselbe besteht aus einem Netzwerk feiner kernhaltiger Bindegewebsfasern, in dessen Maschen grosse protoplasmatische Zellen und kleinere lymphkörperchenähnliche Zellen liegen.

5) Die mehrkernigen Leukocyten, die in den ersten Tagen in grosser Menge auftreten (cf. 2), zerfallen später wieder, so dass sie vom 17. Tage an nur noch ganz selten angetroffen werden; jedenfalls gehen dieselben keine progressive Metamorphose ein. Mit der Ausbildung des jungen Granulationsgewebes wird gleichzeitig ein zahlreiches Auftreten einkerniger Leukocyten beobachtet, welche als Umbildungsprodukte der fixen Bindegewebszellen aufgefasst werden müssen.

6) Die roten Blutkörperchen werden zu einem sehr feinkörnigen Pigment aufgelöst; vom 24. Tage ab werden bedeutende Pigmentanhäufungen in fixen Bindegewebszellen beobachtet.

Am Schlusse dieser Arbeit gestatte ich mir, Herrn Professor Dr. Ribbert für die freundliche Unterstützung und vielfache Anregung, welche er mir bei Anfertigung derselben zu Teil werden liess, meinen besten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Max Bleibtreu, evangelischer Confession, auf der Hardt bei N. Holtorf, Kreis Bonn, am 3. März 1861 als Sohn des Fabrikdirektors Dr. phil. Hermann Bleibtreu und der Dorothea Bleibtreu geb. Sadée.

Von Herbst 1871 an besuchte ich das Gymnasium zu Bonn, welches mich Ostern 1880 mit dem Zeugnis der Reife entliess; ich widmete mich alsdann von 1880 bis 1886 an der Universität Bonn dem Studium der Mathematik und Physik. Vom 1. Oktober 1884 bis 1. Oktober 1885 genügte ich meiner Dienstpflicht bei dem 2. Bataillon Infanterie-Regiments von Goeben (2. Rheinisches) Nr. 28 zu Bonn. Ende 1887 bestand ich das examen pro facultate docendi, auf Grund dessen mir die Lehrbefähigung in Mathematik und Physik für alle Klassen der höheren Lehranstalten erteilt wurde. Ohne mich jedoch dem Lehrfach zu widmen, liess ich mich Herbst 1887 wieder an der Universität Bonn immatrikuliren und habe seitdem an dieser Hochschule Medicin studirt. Am 11. Februar 1890 bestand ich das examen rigorosum.

Meine Lehrer während meines medicinischen Studiums waren die Herren Professoren und Docenten:

Binz, Doutrelepont, Finkler, Koester, Krukenberg, Nussbaum, Pflüger, Ribbert, Saemisch, Schiefferdecker, Schultze, Thomsen, Trendelenburg, Ungar, von la Valette St. George, Veit, Witzel.

Allen diesen hochverehrten Herren spreche ich meinen besten Dank aus.

Zu ganz besonderem Danke bin ich Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. Pflüger verpflichtet, durch dessen Güte es mir gestattet war, im Wintersemester 1889/90 die studentische Assistentenstelle am hiesigen physiologischen Institut zu bekleiden.

Thesen.

1. Die unter pathologischen Verhältnissen entstehenden Riesenzellen bilden sich zum grössten Teil durch Zusammenfliessen von einzelnen Zellen.

2. Zwischen der Wirkung von Infektionskrankheiten und der chemischen Wirkung von Giften besteht in sofern kein prinzipieller Unterschied, als die Toxine der Bakterien es sind, welche die Erscheinungen der Infektionskrankheiten hervorrufen.

3. Sterilisirung der Milch durch den Soxhlet'schen oder ähnliche Apparate ist für die künstliche Ernährung des Säuglings von der grössten Bedeutung und praktisch viel wichtiger, als die genaue Controle der chemischen Zusammensetzung der Milch.